Stanford University Libraries
JAN
2
1906

Studien

zur

pathologischen Morphologie der Erythrocyten,

insbesondere bei der Schwefelkohlenstoff- und Phenylhydrazinvergiftung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg.

vorgelegt von

Rudolf Pol

aus Heidelberg.

Heidelberg.
Druck von Heinrich Dörr.
1905.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg:

Dekan:	Referent:
Geh. Hofrat **Knauff.**	Geh. Rat **Arnold.**

1904.

Eine Reihe von Fragen harrt auf dem Gebiet der Hämatologie ihrer definitiven Beantwortung. In den Untersuchungen des Blutes treffen und ergänzen sich die Arbeiten der Anatomen und Pathologen, der Physiologen und Pharmakologen, der Kliniker und Bakteriologen. Auf Grund von Beobachtungen am normalen und am kranken Menschen, am sich entwickelnden und ausgewachsenen Organismus einerseits, auf Basis des Tierexperimentes andererseits sucht man zum Resultate zu kommen. Und während diese Fragen noch unerledigt sind, tauchen andere auf. Um hier nur ein Beispiel zu erwähnen: Während seit EHRLICH'S farbenanalytischen Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes (1891) das Interesse der Forscher bei den Untersuchungen der Leukocyten auf die Granulationen des Protoplasmas sich konzentrierte, lenkt neuerdings ARNETH die Aufmerksamkeit auf die Morphologie des Kernes derselben.

Zu den am meisten umstrittenen Fragen gehört zweifellos die Frage der Polychromatophilie und der basophilen Granulierung der Erythrocyten, sowie die der Entstehung der Blutplättchen. Zu diesen Kapiteln der Hämatologie einen kleinen Beitrag zu liefern, ist der Zweck der unten folgenden Studien, die an mit Schwefelkohlenstoff und salzsaurem Phenylhydrazin vergifteten Kaninchen im pathologischen Institut zu Heidelberg angestellt wurden.

Bevor ich auf meine eigenen Experimente eingehe, will ich versuchen, ein Bild von den in der Literatur*) über

*) Literaturübersicht auf Seite 27 ff.

die drei erwähnten Fragen niedergelegten Tatsachen bezw. Ansichten zu skizzieren.

An erster Stelle soll uns beschäftigen:

Die Polychromatophilie.

EHRLICH beschrieb als der Erste eine ausschließlich am gefärbten Präparat erkennbare Veränderung der Erythrocyten, die er als anaemische Degeneration bezeichnete: „Sie besteht darin, daß die roten Blutscheiben, die sich gewöhnlich normaler Weise im reinen Hämoglobinton färben, nunmehr eine Mischfarbe annehmen. Z. B. sind in Präparaten normalen Blutes, die mit Hämatoxylin-Eosinmischung gefärbt sind, die roten Blutkörperchen rein rot. Betrachtet man aber mit der gleichen Lösung gefärbte Präparate vom Blute einer chronischen Anämie, in welcher leicht alle Grade der fraglicheu Degeneration vorkommen, so sieht man rote Scheiben mit einem leichten Stich ins Violette; in der Mitte stehen solche, die nur als blaurot richtig zu bezeichnen sind, und am Ende der Reihe Gebilde, die ziemlich intensiv blau gefärbt, kaum noch eine Spur rötlichen Scheines erkennen lassen."

EHRLICH stellte damals die Theorie auf, es handle sich bei dieser Veränderung um eine Koagulationsnekrose des Diskoplasmas, um eine Aufnahme von Eiweißstoffen aus dem Blute und eine allmähliche Abgabe von Hämoglobin an das Blut; wir hätten es hier mit Altersformen von roten Blutkörperchen, mit allmählich absterbenden Erythrocyten zu tun. Dieser Auffassung schlossen sich an: MARAGLIANO u. CASTELLINO, ENGEL u. A. Dagegen erhoben Widerspruch: GABRITSCHEWSKI, ASKANAZY, SCHAUMANN, JAWEIN, P. SCHMIDT. Diese halten die polychromatophilen Erythrocyten für Jugendformen der roten Blutkörperchen, also nicht für Zeichen der Degeneration, sondern der Regeneration.

Welche Gründe wurden nun für die eine und die andere Auffassung geltend gemacht?

Für die Degeneration wurden folgende Momente betont:

1. Eine Zerklüftung und Auffaserung der Randpartien der Zellen bei hochgradiger Polychromatophilie;
2. das zahlreiche Auftreten polychromatophiler Erythrocyten im Tierexperiment z. B. bei Inanition;
3. Polychromatophilie nach akuten Blutverlusten beim Menschen innerhalb der ersten 24 Stunden;
4. die Angabe: die Normoblasten seien gewöhnlich nicht polychromatophil, wohl aber die Megaloblasten.

Zu Gunsten der Regenerationstheorie wird aufgeführt:

1. Polychromatophilie in Erythrocyten mit Kernteilungsfiguren;
2. Polychromatophilie fast aller kernhaltigen roten Blutkörperchen, in einem Fall von Rippenresektion beim Menschen, im direkt post operationem konservierten Knochenmark*), das Vorkommen zahlreicher polychromatophiler Erythroblasten, besonders mitotischer, im gesunden Knochenmark.
3) Polychromatophilie als normale physiologische Erscheinung im Blute von Tieren: Hunden, Katzen, Meerschweinchen, Tauben, Mäusen — weiße Mäuse: hochgradig —, Fröschen.

EHRLICH hat später zugegeben, daß die polychromatophile Färbung unter physiologischen Verhältnissen vorkommt. Er ist also zu einer Mittelstellung gekommen, wie sie u. A. GRAWITZ vertritt (s. u.).

Es muß noch erwähnt werden, daß JAWEIN und P. SCHMIDT die Entstehung der Polychromaphilie auf einen Untergang von Kernsubstanz zurückführen. Auf diesen

*) Von anderer Seite wurde dagegen eingewendet, daß es sich in diesem Fall von Askanazy, da eine Empyemoperation vorlag, um besondere Verhältnisse handelte.

Punkt geht neuerdings BOELLKE ein: A priori sei diese Entstehungsweise unwahrscheinlich, denn dann müßte in jedem polychromatophilen Normoblasten schon ein Kern gelöst sein. Dann aber versucht BOELLKE auf färberischem Wege zu entscheiden, ob es sich bei der Polychromatophilie um eine Veränderung des Protoplasmas oder um veränderte Kernbestandteile handele, eine Untersuchung, der wir bei der basophilen Granulierung der Erythrocyten gleich wieder begegnen werden.

Er bediente sich dabei einer von PAPPENHEIM zur Plasmazellenfärbung angegebenen Mischung von Methylgrün und Pyronin in Karbollösung. Beides sind basische Farbstoffe, aber: das Methylgrün färbt infolge seiner Affinität zu Nuklein und Nukleinsäure den Kern und dessen Derivate, das Pyronin bei seiner starken Affinität zum Protoplasma dieses. „Bringt man also", fährt BOELLKE fort, „beide Farbstoffe in richtige Mischung, so muß das Methylgrün alles, was zum Kern gehört, grün, das Pyronin aber alles Protoplasma mit basischer Affinität rot färben". Käme also die Polychromatophilie durch Auflösung des Kernes, der sich blaugrün färbt, zu stande, so müsse sich das Protoplasma blaugrün färben; es färbt sich aber rot bezw. in allen Nüancen vom Rot zum Grün, je nach der Intensität der Polychromatophilie. BOELLKE schließt daraus auf eine Veränderung des Protoplasmas selbst.

BOELLKE's wie GRAWITZ' Ansicht hinsichtlich der Frage: „Regeneration oder Degeneration" lautet: In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich bei der Polychromatophilie um ein Zeichen der Jugendlichkeit der Zellen, also um Regenerationserscheinungen; dagegen ist nicht auszuschließen, daß dieselben Veränderungen unter Einwirkung von Giften etc. zu stande kommen, daß wir es also mit Alters-, d. h. Degenerationserscheinungen zu tun haben.

In gleicher Weise unterscheiden auch PAPPENHEIM und TÜRK eine Jugend- (praeexistente) und eine degenerative (sekundäre) Polychromatophilie.

Nach PAPPENHEIM und ASCHHEIM tritt bei der Jugendpolychromasie infolge Mangels an Eosin etc. aufnehmender Substanz, des Hämoglobins, eine basophile Grundsubstanz in den Vordergrund als Rest der Basophilie der lymphoiden Markzellen, den Mutterzellen der Erythroblasten und damit der Erytrocyten. Die degenerative Polychromatophilie beruht nach ihnen möglicherweise auf einer Veränderung des Discoplasmas.

Während nun BOELLKE auf letztere jede Polychromatophilie zurückführt, und dies tinktoriell beweisen will, führt PAPPENHEIM die Färbung ins Feld zur Differentialdiagnose zweier Arten von Polychromatophilie: Nach ihm färben sich mit Methylenblautriacid u. A. die jugendlichen polychromatophilen Erythrocyten mehr im roten, die degenerativen mehr im gelben Farbenton.

Es darf wohl schon hier erwähnt werden, daß es wohl nicht zulässig bezw. möglich ist, auf Basis verschiedener Färbungen eine Differenzial-Diagnose zwischen Kern- und Protoplasma-Bestandteilen zu stellen; denn nichts hindert anzunehmen, ja es ist vielleicht sogar wahrscheinlich, daß Kern- bezw. Protoplasma-Bestandteile, die sich auf irgend eine Weise isolieren, eine chemische Umänderung und damit eine andere Affinität zu Farbstoffen erfahren.

Als zweite wichtige Veränderung der roten Blutkörperchen haben wir zu besprechen:

Die basophile Granulierung.

Es handelt sich hier um das Auftreten von mit basischen Farbstoffen, speziell mit Methylenblau, sich färbenden Körnchen in den Erythrocyten im fixierten Präparat*).

Zunächst sind hier zu notieren die Untersuchungen an klinischem Material, an Fällen von perniciöser Anämie, an Anämien, veranlaßt durch Darmparasiten, vor allem durch Bothriocephabes latus, an Vergiftungen, besonders mit Blei etc.**). Mitteilung darüber verdanken wir vor allem EHRLICH, LAZARUS, SCHAUMANN, PAPPENHEIM, LITTEN, JAWEIN,

*) Der größte Teil, vielleicht sogar die Gesamtheit der im frischen Blutpräparat bei Neutralrot-, Methylenblau-, etc. -Zusatz in den roten Blutkörperchen auftretenden Körnchen ist mit der in Rede stehenden basophilen Granulierung nicht identisch. Eine andere Ansicht vertreten Rosin u. Bibergeil, ebenso Weidenreich. Näheres siehe Seite 22, Anm.

**) Bei Gesunden wurden basophile Granula beschrieben von Silberstein, van Emden und Kleerekoper, u. A. m.

GRAWITZ, HAMEL, FRIEDMANNOFF, BIBERGEIL, VAN EMDEN und KLEEREKOPER, TAKASU, BOELLKE, BÜSING, CADWALADER, OORTHUYS u. A. m.

Eine zweite Gruppe von Untersuchungen nach der erwähnten Richtung sind experimenteller Natur: Die Versuchstiere waren meistens Kaninchen, Meerschweinchen und weiße Mäuse. Bei folgenden artefiziellen Intoxikationen wurden basophile Granula beobachtet:

Blei — HAMEL, O. MORITZ, SABRAZÈS, BOURRET ET LÉGER, STENGEL, WHITE and PEPPER, LUTOSLAWSKI,

Pyridin — O. MORITZ, SCHMAUCH, TALLQUIST,

Toluylendiamin — SCHWALBE und SOLLEY,

Zinnchlorür und Cersulfat — LÖWENTHAL,

Phenylhydrazin — KAMINER und ROHNSTEIN, P. SCHMIDT.

HEINZ hat mit diesen und einer Reihe anderer Substanzen ebenfalls experimentiert.

M. COHN erzeugte basophile Granula durch Aderlässe, E. GRAWITZ durch Überhitzen weißer Mäuse im Brutschrank.

Eine dritte Reihe von Beobachtungen bezieht sich auf das Blut von Malariakranken: PLEHN, SCHÜFFNER, MAURER, RUGE beschrieben im Blute bei Malariaanämien ebenfalls basophile „Tüpfel" (SCHÜFFNER), auf deren Deutung unten näher eingegangen werden soll.

An vierter Stelle sind die Beobachtungen basophiler Granula im Blute von Tierembryonen und neugeborenen Tieren zu erwähnen — ENGEL, P. SCHMIDT.

Es erhebt sich nun die große Frage: wie sind all diese Befunde zu erklären?

Zwei Ansichten stehen sich hier schroff gegenüber: GRAWITZ, PAPPENHEIM, E. BLOCH, HAMEL, BIBERGEIL, BOELLKE, u. A. sehen in dem Auftreten der Granula ein Zeichen der Degeneration des Protoplasmas. Sie sprechen deshalb von einer körnigen Degeneration.

ASKANAZY, LAZARUS, ENGEL, LITTEN, P. SCHMIDT, NAEGELI, LUTOSLAWSKI rechnen die Erscheinung zu den reparatorischen Vorgängen, die basophilen Granula verdanken nach ihnen einer Funktion des Knochenmarkes ihre Entstehung. Dabei lassen die einen, wie NAEGELI, die Frage, ob nukleogen oder plasmogen, offen, die anderen, an ihrer Spitze ASKANAZY, halten die Granula für Abkömmlinge des Kernes.

Was die basophilen Granula im Blute von Malariakranken angeht, so sprach sie PLEHN anfangs als Vorstufen, als Latenzformen von Malariaparasiten an, später modifizierte er jedoch seine Ansicht, indem er nur die groben basophilen Körner bei Malariakranken für Vorstufen der Malariaparasiten erklärte. SCHÜFFNER u. A. bezogen die Tüpfelung auf Veränderungen der Erythrocyten.

Von den Anhängern der Degenerationstheorie wird folgendes geltend gemacht:

1. In Zuständen, wo es in ausgedehntem Maße zu einer Regeneration des Blutes kommt, so bei posthämorrhagischen Anämien (an klinischem Material, wie experimentell bei Tieren) kommen keine basophilen Granula zur Beobachtung. Dieselben fehlen ebenfalls bei Neugeborenen, obwohl auch hier alle Zeichen einer gesteigerten Blutbildung nachzuweisen sind.
2. In dem Knochenmark, also in dem Organ, wo die roten Blutkörperchen gebildet werden, sind beim Menschen keine oder nur ganz selten basophile Granulationen gefunden worden.
3. Dagegen treten dieselben immer auf, wenn Gifte im Blute zirkulieren. Als solche Gifte können wirken einmal von außen eingeführte — Beispiel: Das Blei —; dann im Körper selbst entstehende. Hierher gehört das Auftreten der Granulationen bei Blutungen in den Magendarmkanal, bei Fütterungen mit künstlichen Blutpräparaten; dabei kommt es durch Zersetzung des Blutes bezw. des Blutpräparats zur Entstehung

von Giftstoffen, nach deren Resorption die schädliche Wirkung auf das Blut eintritt. Es gehören ferner hierher die perniziöse Anämie, die sogenannten sekundären Anämien bei Karzinom etc.

4. Die Körnelung kommt oft zum Vorschein z. B. bei Bleiintoxikationen, ohne daß Anämie entstanden und ohne daß Regenerationsprozesse, gekennzeichnet durch das Auftreten von Normoblasten, eingesetzt hätten.
5. Wird das färberische Verhalten der Granula gegenüber gewissen Farbstoffen als beweisendes Moment angeführt, worüber unten diskutiert werden soll.

Als Beweise für die Regenerationstheorie werden geltend gemacht:

1. Man will alle Übergänge von einzelnen groben Kerntrümmern bis zur feinsten staubförmigen Granulierung in den Erythrocyten gesehen haben;
2. besonders ENGEL und P. SCHMIDT weisen auf das Vorkommen der Körnelung bei neugeborenen Tieren und Tierembyonen hin;
3. wird auf das Ausbleiben der Granulierung bei rapid verlaufenden Vergiftungen hingewiesen;
4. sollen die Granula hauptsächlich bei chronischen Vergiftungen, wo ohne Zweifel Regenerationsprozesse mitspielen, auftreten;
5. wurden beim Kreisen von Giftstoffen im Blute in einem von der übrigen Zirkulation, speziell von der Verbindung mit den Blutbildungsstätten abgeschlossenen Organ, keine Granula, im übrigen Blut dagegen Granula gefunden; u. A. m.

Ohne die Ergebnisse meiner Experimente heranzuziehen, kann hier schon auf die Frage der Farbenaffinität, ähnlich wie es bei der Polychromatophilie geschehen ist, eingegangen werden.

Es wird von seiten der Anhänger der Degenerationstheorie darauf hingewiesen, daß bei Anwendung der EHRLICH'schen Triazidlösung das Methylgrün zwar die Kerne, aber nicht die basophilen Granula färbe, daß mit der ZIEMANN-ROMANOWSKY-Lösung die Kerne und Kernbröckel sich violett, die basophilen Granula aber blau färben. Endlich wird noch die Pyronin-Methylgrün-Methode angeführt, bei der die Kerne sich blaugrün, die basophilen Granula aber rot färben. Bezüglich der Triazid- und der zuletzt angegebenen Färbung verweise ich auf das oben bei der Polychromatophilie Gesagte, bezüglich der ROMANOWSKY-Färbung muß hervorgehoben werden, daß je nach dem Mischungsverhältnis der beiden in Frage kommenden Farbkomponenten alle Übergänge von Blau- zur Violettfärbung erzielt werden können, ebenso wie durch mehr oder minder starke nachträgliche Differenzierung.

Der dritte bei unsern Versuchen uns interessierende Punkt ist:

Die Blutplättchenfrage.

E. SCHWALBE hat dieselbe erst kürzlich in einem Sammelreferat (in: LUBARSCH und OSTERTAG, Ergebnisse der allg. Path. etc.) ausführlich bearbeitet. Neuerdings hat noch LUBARSCH dasselbe Thema (in seiner Allgemeinen Pathologie) zusammenfassend behandelt, indem er sich dabei auf Grund mehrjähriger Untersuchungen den Auffassungen ARNOLD's und seiner Schüler anschließt. Seine Schlußsätze sollen hier folgen:

„Bezüglich der Bedeutung und Entstehung der Blutplättchen kommen wir zu folgendem Ergebnis:

1. Die Blutplättchen sind zwar bereits im normalen Blut vorkommende (präexistente), aber keine selbstständigen Gebilde.
2. Sie entstehen größtenteils aus roten Blutkörperchen und zwar: a) durch Ausstoßung endoglobulärer Plättchen, b) durch Plasmorrhexis (Abschnürung kleinerer

und größerer Teile), c) durch Plasmoschise (Zerfall der roten Blutkörperchen in scheibenförmige Teilstücke), zu einem kleinen Teil aus weißen Blutzellen und zwar, soweit bekannt, durch Ausstoßung endoglobulärer Gebilde."

Da in den beiden eben zitierten Abhandlungen der derzeitige Stand der Frage, an dem auch die neueren Arbeiten *) nichts Wesentliches geändert haben, gekennzeichnet bezw. eingehend erörtert ist, begnüge ich mich damit, sie allein aufgeführt zu haben, und verweise bezüglich Details hauptsächlich auf das Referat E. SCHWALBE's.

Es kann deshalb jetzt sofort auf

die eigenen Versuche

eingegangen werden.

Über die **Technik** der vorgenommenen Blutuntersuchungen sei folgendes gesagt:

Es wurden zu den Experimenten ausgewachsene Kaninchen benutzt, deren Blut vor irgend einer Applikation von Gift an einer Reihe von Tagen bezw. Wochen genau untersucht.

Das Blut wurde dabei stets aus den Ohrvenen der Tiere entnommen. In unserem Falle, wo es sich in erster Linie um morphologische Untersuchungen handelt, wird gegen die geübte Methode der Blutentnahme aus der Vene nichts einzuwenden sein; anders bei der Bestimmung von Zahlenverhältnissen der Blutkörperchen oder des Hämoglobingehaltes. Hier empfehlen nämlich BREUER und VON SEILLER die Benutzung des Kapillarblutes, wegen Inkonstanz der Befunde beim Venenblute. Bei Hunden ist dies auch an den Zehenballen der Vorderpfoten möglich, bei Kaninchen dagegen nicht. Es käme hier zur Entnahme von Kapillarblut nur die Umgebung der Nasenöffnung in Betracht, was aus anderen Gründen wenig empfehlenswert ist.

Bezüglich der Art der Blutentnahme stellen verschiedene Autoren, u. A. HEINZ, die Forderung auf: es müsse, um jede mechanische Einwirkung auf die Blutkörperchen fernzuhalten, die Entnahme durch Eröffnung der Vene mit einem glatten Scheerenschlag erfolgen. Ich habe vergleichsweise nebeneinander die Entnahme nach dieser Vorschrift und mit dem FRANCKE'schen Schnepper an normalen und vergifteten Kaninchen gemacht und konnte keinen Unterschied der Blutbilder feststellen.

*) Ich nenne Bürker, Helber, Hirschfeld, Loeb, Preisich und Heim, Rosin und Bibergeil, Schneider, E. Schwalbe u. A.

Ja, ich ziehe sogar das Francke'sche Instrument in all den Fällen vor, wo tagtäglich Blutuntersuchungen notwendig sind, wie bei unseren Versuchen. Denn in dem anderen Fall kommt man förmlich in Verlegenheit, wo man noch heile Stellen für neue Substanzverluste am Kaninchenohr suchen soll. Freilich darf nicht verschwiegen werden, daß mitunter subkutane Hämatome bei der Francke'schen Methode nicht zu vermeiden sind. Daß die Haut vorher rasiert und desinfiziert wird, ist selbstverständlich.

Bei der Herstellung des Abstrichpräparates bei der Blutentnahme aus der menschlichen Fingerbeere bezw. aus dem Ohrläppchen lautet nun die Vorschrift: Man berührt mit dem Deckgläschen die Kuppe des Tropfens. Bei dem Einstich in die Ohrvene aber kann die Blutung oft sehr stark sein, so daß man nach der erwähnten Vorschrift so große Mengen Blutes bekäme, wie sie für Abstrichpräparate ganz unbrauchbar sind. Es empfiehlt sich deshalb vorne konisch zulaufende Glasstäbe mit abgerundeter Spitze in die hervorquellende Blutmenge zu tauchen und damit dann das Deckglas zu berühren, worauf man dann in der von Ehrlich angegebenen Weise weiter verfährt. Durch den erwähnten kleinen Kunstgriff kann man stets gleich große Blutmengen und damit gleich dünne Ausstriche erhalten. Von einer Alteration des Blutes kann bei den glatten Flächen des Glasstabes wohl keine Rede sein.

Die Ausstrichpräparate wurden, nachdem sie lufttrocken geworden, entweder auf der erhitzten Kupferplatte oder 2 Stunden in Alkohol — Aether fixiert, in der Mehrzahl der Untersuchungen wurde das zweite Verfahren angewendet.

Die Färbung der Trockenpräparate erfolgte nach folgenden Methoden:

Die einfache Färbung mit Loeffler-blau oder mit Borax-Methylenblau wurde nur ab und zu angewendet. Die Erythrocyten erscheinen dabei grünlich, die Kerne der Blutkörperchen dunkelblau, ebenso die basophilen Granula.

Von kombinierten Färbungen kommen für unsere Untersuchungen hauptsächlich die verschiedenen Eosin-Methylenblau-Gemische in Betracht.

Es wurde speziell mit der Romanowsky-Ziemann'schen Färbung in der Modifikation von Giemsa und mit der May-Grünwald'schen Lösung gearbeitet. Betreffend der ersteren verweise ich auf Nocht's Artikel „Malariaplasmodien" in der Encyklopädie für mikroskopische Technik; ich möchte nur folgendes hinzufügen: Es werden gewöhnlich ganz bestimmte Zusammensetzungen der Farbstoffgemische angegeben, so hier: 1 ccm 1‰ wässer. Eosinlösung (gelb),

10 ccm Wasser,

1 ccm 1‰ wässer. Azurlösung.

Es scheint nun dabei auf ganz feine Nuanzen der Mischung anzukommen, denn man kann, trotz genauen Arbeitens nach der Vorschrift, Mißerfolge erhalten. Es wird daher jeder Untersucher jeweils erst das Mischungsverhältnis für seine Lösung ausprobieren müssen. Mir gab z. B. folgende Mischung sehr hübsche Resultate:

2 Teile ¹/₀₀ Azurlösung

1 Teil ¹/₀₀ Eosinlösung, beide wässerig.

Die Kerne färben sich damit leuchtend violett, das Protoplasma der Lymphocyten blaßbläulich, die basophilen Granula der Erythrocyten blau bis violett etc. Gewöhnlich wurde 1 Stunde gefärbt. *)

Die May-Grünwald'sche Flüssigkeit hat den Vorteil, daß sie nicht immer erst vor dem Gebrauch hergestellt werden muß, wie die vorige, zweitens, daß sie mit der Färbung die Fixierung verbindet. Wie bei der vorigen ist auch hier die Färbung eine panoptische, jedoch scheint sie an Schärfe und Eleganz nicht ganz die Giemsa'sche zu erreichen. Ferner scheinen zu verschiedener Zeit bezogene Lösungen ungleich zu färben. Zum Abspülen darf nur reines destilliertes Wasser benutzt werden, Brunnenwasser vernichtet bezw. beeinträchtigt die Färbung.

Nur vereinzelt wurde die successive Färbung, erst mit Eosin, dann mit Loeffler-blau vorgenommen. Die Simultanfärbung verdient entschieden wegen der Konstanz des Resultates bei gleichen Farbgemischen den Vorzug. Die Färbung mit Eosin-Hämatoxylin und zwar sowohl succedan, wie mit dem Ehrlich'schen Gemisch, ferner mit Ehrlich's Triazid wurde ebenfalls angewendet, lieferte aber für die vorliegenden Untersuchungen, speziell die der basophilen Granulierung, weniger deutliche, oder direkt unzureichende Bilder.

Neben der Untersuchung des Bluttrockenpräparates wurde stets die Beobachtung des frischen Blutes, ohne oder mit Flüssigkeitszusätzen, geübt. Auf die Neumann'sche und Arnold'sche Methode der supravitalen Beobachtung des Blutes ist Schwalbe in seinem vorher zitierten Referate eingegangen.

Als eine kleine technische Verfeinerung des Neumann'schen Verfahrens möchte ich Folgendes erwähnen: Nimmt man anstatt Deckglassplitterchen runde kleine Deckgläschen, wie sie im Handel fertig käuflich sind, so wird man mit Hilfe des konischen Glasstabes stets eine gleich dünne Blutschicht erzielen können. Gerade vergleichende Untersuchungen dürfte dies etwas erleichtern.

Als Zusatz-Flüssigkeit habe ich die von Bizzozéro zuerst angegebene Methylviolett-Kochsalzlösung und eine gesättigte Lösung von Neutralrot in 0,9 % Kochsalzlösung angewendet.

*) Neuerdings hat Giemsa seine Methode verbessert und vereinfacht s. Lit. Auf die verschiedenen anderen Modificationen der Eosin-Methylenblaufärbungen soll hier nicht eingegangen werden.

Mit den angegebenen Methoden wurde in einer Zeit von zwei bis zu drei Wochen das Blut der für die Versuche bestimmten und einer Reihe anderer Kaninchen untersucht, ohne daß an den Tieren irgend ein Eingriff vorgenommen wurde. Von der dabei festgestellten normalen Histologie des Kaninchenblutes hebe ich Folgendes hervor:

Es findet sich physiologisch eine Anisocytose der roten Blutkörperchen d. h. die roten Blutkörperchen sind zwar alle rund, — im Gegensatze zur Poikilocytose, wo auch eine Gestaltsveränderung zu konstatieren —, aber ungleich groß; die Größendifferenz zwischen dem größten und kleinsten Erythrocyten beträgt jedoch höchstens ein Fünftel des Durchmessers des ersteren. Eine Polychromatophilie fand ich einigemale angedeutet, jedoch nie deutlich ausgesprochen. Eine basophile Granulierung konnte normaler Weise nie festgestellt werden.

Erythrocytenzählung wurde systematisch nicht vorgenommen aus folgenden Gründen:

1. Bei den Vergiftungen sollen Nebeneinflüsse auf das Blut möglichst ausgeschaltet werden, als solche sind entschieden größere Blutentziehungen aufzufassen. Mit demselben Blute die Zählung vorzunehmen und das frische und das Trockenpräparat herzustellen, ist nicht möglich, ohne daß die eine oder andere Untersuchung Schaden leidet. Wiederholte Punktierung der Vene ist jedoch zur Vermeidung größerer Blutverluste, wie oben auseinandergesetzt, kontraindiziert;
2. richtet sich unser Interesse auf die feineren histologischen Veränderungen der Erythrocyten;
3. der letzte Grund wurde schon oben gestreift, daß nämlich für brauchbare Erythrocytenzählungen nur Kapillar-, nicht Venenblut geeignet ist.

Aus diesen Gründen und vor Allem dem, daß bei unseren Blutgiften Veränderungen des Blutfarbstoffes zu stande kommen, wurde auch von colorimetrischen Hämoglobinbestimmungen, die hier zu falschen Resultaten führen würden, abgesehen.

Da bei unseren Vergiftungen morphologische Veränderungen an den Leukocyten nicht konstatiert werden konnten, so soll hier auf die vorgenommenen Untersuchungen der Granulationen derselben nicht näher eingegangen werden,

insbesondere nicht diskutiert werden, ob die strenge Klassifikation der Kaninchenleukocyten, wie sie HIRSCHFELD vornahm, zurecht besteht.

Blutplättchen wurden in geringer Menge im frisch entnommenen bezw. möglichst schnell fixierten normalen Kaninchenblut gefunden.

Es konnten am frischen Präparat jeweils nach einiger Zeit Abschnürungserscheinungen beobachtet werden, die abgeschnürten Gebilde verhielten sich, was Lichtbrechung und Affinität zu Farbstoffen etc. angeht, wie Blutplättchen. Das gefärbte Trockenpräparat bestätigte diese Bilder, ließ insbesondere bei der GIEMSA'schen Methode teilweise ein Nukleoid in denselben nachweisen. Auch die bekannten Bilder von geplatzten Granaten konnten, wenn auch nicht sehr häufig, nachgewiesen werden. —

Wie eingangs erwähnt, wurde mit Schwefelkohlenstoff und salzsaurem Phenylhydrazin gearbeitet. Die Absicht war, mit möglichst kleinen, aber deutlich wirksamen Dosen artefiziell eine Anämie zu erzeugen und speziell das Verhalten der roten Blutkörperchen zu studieren.

Mit Schwefelkohlenstoff haben schon früher experimentirt: C. SCHWALBE, WESTBERG, KROMER, KÖSTER, HERMANN, TAMASIA, KIENER und ENGEL, HAUPT.

Mit Phenylhydrazin hat sich wohl zuerst GEORG HOPPE-SEYLER beschäftigt, weiter LEWIN, KAMINER und ROHNSTEIN, HEINZ, PAUL SCHMIDT.

Nach dem Vorgang von C. SCHWALBE wurden den Kaninchen täglich zuerst 0.5, dann 1.0 Schwefelkohlenstoff in der Form einer 5—10% Mischung mit reinem Olivenöl subkutan eingespritzt.

Die von Tag zu Tag stetig, doch langsam zunehmende Veränderung des Blutes markierte sich makroskopisch

durch ein Wässrigerwerden des Blutes in Verbindung mit einer Farbenänderung ins Bräunliche.

Mikroskopisch war zunächst im Blute keine Veränderung nachzuweisen, allmählich traten der Reihe nach folgende Erscheinungen auf: 1. Anisocytose, 2. Polychromatophilie, 3. starke Vermehrung der Blutplättchen, 4. kernhaltige rote Blutkörperchen:

ad 1. Wie oben erwähnt, besteht schon physiologisch beim Kaninchenblut ein gewisser Grad von Anisocytose; derselbe wurde jedoch bei den Vergiftungsversuchen bedeutend gesteigert und zwar sowohl in dem Sinne, daß sogenannte Makrocyten, als auch daß Mikrocyten auftraten. Während die Makrocyten sich im frischen Präparat durch ihre schwachgelbe Farbe, im gefärbten Trockenpräparat durch einen sehr zarten Eosinton als sehr hämoglobinarm erwiesen, ist von den Mikrocyten gerade das Gegenteil zu berichten. Bei beiden Formen ist die normaler Weise ausgesprochene Dellenform schlecht oder gar nicht mehr nachzuweisen. Zwischen Makrocyten und Mikrocyten bestehen alle Übergänge. Um noch eine Angabe über die relativen Größenverhältnisse zu machen, so waren die Makrocyten in maximo doppelt so groß, die Mikrocyten halb so groß wie ein mittleres Blutkörperchen unter normalen Verhältnissen.

ad 2. Das Abblassen der größeren Formen der Erythrocyten in Bezug auf den Eosinton schlägt allmählich über in eine wenn auch zunächst nur geringe Affinität zu den basischen Farbstoffen; mit anderen Worten: Es treten allmählich Erythrocyten bezw. Makrocyten in einer Färbung von Violett bis zum Blau auf. Während diese Veränderungen am gefärbten Trockenpräparat deutlich nachzuweisen sind, giebt uns das frische Präparat darüber keine Aufschlüsse; hier haben wir es nur zu tun mit einem Abblassen der roten Blutkörperchen; auch auf einen Zusatz von Methylviolettkochsalzlösung tritt keine Tinktion der Blutkörperchen ein.

Aber schon in diesem Stadium weist uns das frische Präparat auf den Beginn einer anderen Erscheinung hin:

ad 3. Es stellen sich nämlich an den roten Blutkörperchen und zwar besonders an den großen Formen derselben Gestaltsveränderungen ein: Anfänglich schwache, später stärkere Vorwölbungen zeigen sich an denselben; ja es kommt zu förmlichen Ausläufern an den roten Blutkörperchen, das kugelige Ende derselben ist allmählich nur durch eine schmale Brücke mit dem Erytrocyten verbunden, bis schließlich auch diese durchreißt. Wir haben es dann mit einem rundlichen oder elipsoiden, kleinen, stark lichtbrechenden Körperchen zu tun, das in dem einen Falle kaum gefärbt, in dem anderen stark gelblich gefärbt erscheint.

Diesen eben skizzierten Vorgang sehen wir in geringen Graden der Vergiftung nur an einzelnen, in den höheren Graden an einer großen Zahl von Erythrocyten auftreten. Dabei können solche Abschnürungserscheinungen nur in der Einzahl bei den einzelnen roten Blutkörperchen auftreten und sich in kurzen Intervallen wiederholen, es kann aber auch gleichzeitig zu einer multiplen Ablösung der erwähnten Gebilde kommen.

Wohl kann man das Geschilderte auch am Blute von normalen Kaninchen vorfinden, worauf schon oben hingewiesen wurde, aber der große Unterschied der Erscheinung besteht darin, daß einmal beim gesunden Blute erst eine gewisse Zeit nach der Blutentnahme verstreichen muß, während bei dem Vergiftungsblut sofort die Veränderung auftritt, dann aber darin, daß in dieser Massenhaftigkeit Abschnürungsprodukte nur bei der Vergiftung erscheinen.

Ein noch schöneres Bild von der Alteration der roten Blutkörperchen erhalten wir, wenn wir dem Blute Methylviolettkochsalzlösung zusetzen. Einmal tritt dann in den erwähnten Beulen der roten Blutkörperchen eine diffuse Tönung mit Blau auf und dementsprechend auch in den Abschnürungsprodukten; zweitens kommt es bei einer Reihe von Blutkörperchen zur Bildung blau bis violett gefärbter Körner, die meistens in dem Zentrum der Beulen, dann später der abgeschnürten Teile liegen.

Eine entsprechende Färbung ist im Trockenpräparate

nicht zu konstatieren; dasselbe giebt uns vielmehr in späteren Stadien der Vergiftung nur das Endresultat der Vorgänge wieder, die wir bei der ARNOLD'- bezw. NEUMANN'schen Methode sich vor unseren Augen abspielen sahen. Man kann nämlich im gefärbten Trockenpräparat große Häufchen von kleinen rundlichen oder ovalären Gebilden nachweisen, die teils einen blauen, teils einen eosinfarbenen Ton zeigen. Und, was besonders schön bei der GIEMSA'schen Färbung hervortritt, in einer Reihe derselben wird ein mit dem Kernfarbstoff, hier violett, gefärbtes Gebilde nachweisbar. Ab und zu zeigen die roten Blutkörperchen wellige Konturen bezw. Vorbuckelungen, aber distinkt gefärbte blaue oder violette Körner konnte ich in denselben nur selten beobachten. Wie schon am normalen Blute fanden sich im Gesichtsfeld oft Bilder geplatzter Granaten und in der Umgebung derselben ein oder mehrere bläulich gefärbte oder mit einem Korn versehene kleine rundliche Körperchen. Das zahlreiche Auftreten dieser Erscheinung steht in deutlichem Gegensatze zu dem Verhalten des normalen Blutes.

Eine staubförmige diffus über die Zelle ausgebreitete basophile Körnelung konnte jetzt und später an den Erythrocyten nicht konstatiert werden.

Eine neue Erscheinung in dem Blutbild bildet dann ad 4. das Auftreten von kernhaltigen roten Blutkörperchen. Dieselben hatten durchgängig die Größe eines mittleren normalen Erythrocyten und waren ausgezeichnet durch einen intensiv gefärbten blauen bezw. violetten Kern und eine Polychromatophilie ihres Protoplasmas. Eine Färbung des letzteren im reinen Eosinton konnte nie beobachtet werden. Wir haben es also hier mit sogenannten Normoblasten zu tun. Megaloblasten bemerkte ich nie.

Diese eben vorgeführte Veränderung des Blutbildes konnte, war die Giftwirkung nicht zu stürmisch erfolgt, wieder rückgängig gemacht werden bei einem Aussetzen der Giftdarreichung, wobei die Erscheinungen in derselben Reihenfolge verschwanden, in der sie aufgetreten waren.

Ließen sich bei der Schwefelkohlenstoffvergiftung weitere morphologische Veränderungen der Erythrocyten nicht erzielen, so war dies erfreulicher Weise bei der zweiten Serie von Vergiftungsversuchen, nämlich der mit Phenylhydrazin, der Fall.

Auch bei dieser Vergiftung wurde eine möglichst kleine Dosis der Substanz verwendet, um einen möglichst protrahierten Verlauf der Intoxikationen zu erzielen. Nach den Angaben der Literatur, speziell nach KAMINER-ROHNSTEIN, war die richtige Dosis dafür 0,01 und zwar von dem salzsaurem Salze des Phenylhydrazin.

Der Reihe nach ließen sich in dem Blute der so behandelten Tiere dieselben Veränderungen der Erythrocyten nachweisen, wie wir sie bei der Schwefelkohlenstoffeinwirkung notiert haben. Was aber dieser Reihe von Untersuchungen einen neuen Reiz verlieh, war das Auftreten von basophilen Granula verschiedener Größe in den Erythrocyten und Normoblasten.

Wir sahen oben bei der Schwefelkohlenstoffvergiftung, daß in einem gewissen Stadium derselben bei der supravitalen Beobachtung des Blutes mit Methylviolett sich färbende grobe Körner in den roten Blutkörperchen auftraten, daß wir aber Analoga dazu im gefärbten Trockenpräparat selten finden konnten. Dieselbe Erscheinung zeigte sich auch bei der Phenylhydrazinvergiftung. Hier aber war es das gefärbte Trockenpräparat, das uns eine Veränderung in der Struktur der roten Blutkörperchen deutlich demonstrierte, worüber uns die Beobachtung des Blutes in der feuchten Kammer keinen Aufschluß geben konnte.

Nachdem hier bei der Phenylhydrazinvergiftung die starken Abschnürungserscheinungen an den roten Blutkörperchen sich durch die früher erwähnten Erscheinungsformen manifestiert hatten, stellten sich weiter zweierlei Veränderungen an den Erythrocyten ein: einmal trat in einzelnen roten Blutkörperchen jeweils ein einzelnes, etwas excentrisch gelegenes gröberes, rundes, mit der Kernfarbe

sich intensiv färbendes Korn auf. Der äußeren Erscheinungsform nach könnte man versucht sein, dieses Korn im gefärbten Präparat mit den früher beschriebenen groben, mit Methylviolett sich färbenden Granula zu identifizieren. Bevor wir jedoch auf diese Frage eingehen, wollen wir zunächst der zweiten Veränderung der roten Blutkörperchen gedenken: Neben polychromatophilen Erythrocyten und solchen im Eosinton treten nämlich folgende Elemente auf: Die roten Blutkörperchen sind diffus im Eosinton gefärbt, die ganze Zelle sieht mit feinen blauen Körnchen förmlich bestäubt aus. Diese feine Granulierung ist auch an polychromatophilen Formen nachzuweisen. Bei roten Blutkörperchen, bei denen das Hämaglobin nicht die ganze Zelle ausfüllt, sondern nur auf bestimmte Partien, wie die Randpartien beschränkt erscheint, finden sich die feinen Granula nur in den Partien, die wir als hämoglobinhaltig ansprechen. Als eine weitere Erscheinungsform der Erythrocyten ist folgende anzuführen: Das Hämoglobin ist einmal auf die Randzone, dann aber auf einen kleinen rundlichen, direkt an diese angrenzenden Fleck beschränkt, diese knötchenförmige Anhäufung von Hämoglobin zeigt ebenfalls feine basophile Granulierung. Endlich ist an manchen Zellen neben dem zuerst erwähnten groben Korn eine staubförmige feine Granulierung zu erkennen.

Diese granulierten Zellen finden sich zuerst vereinzelt im Gesichtsfeld, später in reichlicher Menge. Aus dem früher Gesagten geht hervor, daß in diesem Stadium daneben noch reichlich Abschnürungsprodukte und die dementsprechenden Veränderung an den Erythrocyten zu konstatieren sind.

Wie schon angedeutet, finden wir bei der Beobachtung desselben Blutes in der feuchten Kammer mit Methylviolett-Zusatz nicht diese feinste Granulierung, sondern nur die oben geschilderten groben Granula. Bei Zusatz von Neutralrot macht es allerdings auf den ersten Blick den Eindruck, als ob die Erythrocyten sich mit diesem Farbstoff färbende feine Granula enthielten; bei genauerer Untersuchung

stellen sie sich jedoch nicht als identisch mit den im fixierten Präparat beschriebenen Körnchen heraus.*)

Es soll noch besonders hervorgehoben werden, daß die erwähnten feinen und gröberen, nur im fixierten Präparat basophilen Granula auftreten, bevor Normoblasten das Blutbild komplizieren. Diese letzteren erscheinen in einem weiteren Stadium der Vergiftung und zwar nicht nur wie bei der Schwefelkohlenstoffintoxikation mit polychromatophilen Protoplasma, sondern auch mit staubförmiger basophiler Granulierung; gröbere Granula wurden in diesen Normoblasten nicht gefunden.

An den weißen Blutkörperchen wurde, abgesehen von einer vorübergehenden Leukocytose im Anfangsstadium der Vergiftung, keine Veränderung vorgenommen.

Damit glaube ich alle Veränderungen der roten Blutkörperchen, wie sie sich objektiv darbieten, erwähnt zu haben. Ich komme daher zu der Frage: **Wie sind die mitgeteilten Befunde in unsern Versuchen zu deuten?**

Was zunächst die **Anisocytose** angeht, so war sie die

*) Bereits bei der ersten Erwähnung der basophilen Granulierung (Seite 7) wurde darauf hingewiesen, daß zu unterscheiden sind basophile Granula im fixierten Blutpräparat, die als „basophile Granula" schlechtweg bezeichnet werden, und basophil vital sich färbende Körnchen, für die Fleischmann die Bezeichnung „Metagranula" vorschlägt.

Pappenheim hat die letzteren zuerst mit Neutralrot dargestellt, es folgten Israel, Giglio-Tos, Sacerdotti, Marzocchi, Secchi und Serra u. A. Mit Methylenblau färbte sie zuerst Horsley, dann Poggi u. A. Heinz, Schwalbe und Solley u. A. verwandten Methylviolett, Vaughan polychromes Methylenblau, Rosin und Bibergeil Pyronin-Methylgrün etc. etc. Diese vital so tingierbaren Körnchen kann man in jedem Blut finden, aber erst einige Zeit nach der Entnahme und zunächst spärlich, im pathologischem Blute dagegen treten sie schneller und zahlreicher auf, besonders bei Anämie, so auch bei unsern Versuchen. Wie aus ihnen hervorgeht, wie insbesondere auch Fleischmann durch vergleichende Färbung klar nachweist, sind sie zum großen Teil, vielleicht alle (Fleischmann), nicht identisch mit den basophilen Granula des fixierten Präparates, schon ihr Aussehen, wie oben hervorgehoben, ist ein anderes — im Gegensatz zu der Ansicht von Rosin u. Bibergeil und Weidenreich.

Veränderung, die bei unsern Vergiftungsversuchen zuerst auffiel. Wir haben Makro- und Mikrocyten und alle Übergänge zwischen beiden oben beschrieben. Für die Deutung dieser Formen kommen, worauf im ersten Teile dieser Arbeit nicht näher eingegangen wurde, wie für die Polychromatophilie etc. zwei Möglichkeiten in Betracht: Degeneration oder Regeneration. Ich glaube, daß das frühe Erscheinen derselben zu einer Zeit, wo von Regenerationssymptomen im Blute im Übrigen nichts nachzuweisen, was auch den bisherigen Erfahrungen entspricht, auf die rein zellenschädigende Wirkung des Giftes zu beziehen ist. Darnach ist jedenfalls für unsere Fälle die Annahme der Makrocyten als jugendliche Zellen, als Ausdruck einer überstürzten anormalen Erythrocyten-Neubildung nicht zutreffend. Vielleicht sind es die ältesten roten Blutkörperchen, die infolge geringerer Resistenz zuerst eine Schädigung durch das Gift erfahren und diese durch die Erscheinungsform der Makrocytose zum Ausdruck bringen. Gerade bei der Blässe und der eventuellen Basophilie dieser Elemente steht dieser Auffassung nichts im Wege. Schwieriger ist die Entstehung der Mikrocyten zu erklären, da sie als gut hämoglobinhaltig befunden wurden. Gerade das Letztere spräche dafür, daß wir es nicht mit degenerierenden Formen zu tun haben; andererseits weist ihr Auftreten gleich frühzeitig, wie das der Makrocyten, auf eine Degenerationserscheinung hin. Als abgeschnürte Teile von roten Blutkörperchen sind sie wohl nicht aufzufassen, weil sie dazu doch zu groß und zu stark hämoglobinhaltig sind und weil bei der Beobachtung des frischen Präparates sich keine Anhaltspunkte dafür ergeben. Denkbar wäre es jedenfalls, daß durch eine Abgabe von Plasma an das Blut die Größenreduktion entsteht.

Wie steht es mit der **Polychromatophilie?** Ein geringer Grad derselben ist wohl nicht als pathologisch aufzufassen. Wir fanden ihn ja beim normalen Blut ab und zu angedeutet. Aus der oben gegebenen Beschreibung geht jedoch hervor, daß bei unseren Vergiftungen es zu sehr hohen Graden der Polychromatophilie kam. Für diese kann wohl gerade in

unseren Experimenten nur eine degenerative Natur angenommen werden.

Wir schließen dies wieder aus dem frühzeitigen Auftreten. Daß die Polychromatophilie überhaupt als ein Zeichen von Degeneration aufgefaßt werden soll, soll damit nicht behauptet werden: denn die Normoblasten, die doch sicher als jugendliche Zellen gelten müssen, wurden bei unsern Untersuchungen stets als polychromatophil befunden. Wohl kann ja eingewendet werden, daß es sich hier um pathologische Befunde gehandelt habe. Dazu darf hier wohl kurz bemerkt werden, daß bei den Untersuchungen des Knochenmarks normaler Kaninchen fast nur polychromatophile Normoblasten konstatiert wurden.*) Die Polychromatophilie kann also jedenfalls als kein sicheres Zeichen von Veränderung nach der einen oder der anderen Seite aufgefaßt werden, wir müssen vielmehr annehmen, daß sie in jugendlichen Zellen, sowohl wie in degenerierenden Zellen auftreten kann.

Bei der Besprechung der Abschnürungserscheinungen am roten Blutkörperchen wurde absichtlich der Ausdruck **Blutplättchen** vermieden, um eine möglichst objektive Darstellung des Gesehenen zu geben. Die erwähnten Befunde decken sich in diesem Punkte völlig mit den Untersuchungsergebnissen SCHWALBE's und SOLLEY's, die jene Abschnürungsprodukte als Blutplättchen ansprechen. Tatsächlich stimmen auch die beschriebenen kleinen Gebilde in allen Punkten mit den sonst beschriebenen Blutplättchen überein. Auch die vorliegenden Beobachtungen dürfen darnach wohl zu denen gerechnet werden, die eine Provenienz der Blutplättchen aus Erythrocyten dartun. Das mit Methylviolett sich stark färbende Korn, das wir bei der GIEMSA'schen Färbung auch im fixierten Präparat in den Blutplättchen

*) Dem Befunde von kernhaltigen roten Blutkörperchen mit basophiler Granulierung läßt eine sichere Deutung sich nach unseren Experimenten leider nicht geben. Das eine steht fest, daß regelrechte Übergänge vom intakten Normoblastenkern zu den staubförmigen Granula nicht nachgewiesen werden konnten, ebenso auch keine Auffaserung des Kernes.

wiederfanden, ist wohl als Nukleoid zu bezeichnen. Hervorzuheben ist ferner, daß hochgradige Veränderungen an roten Blutkörperchen und eine Vermehrung der Blutplättchen in unseren Versuchen als parallellaufende Erscheinungen festgestellt wurden.

Hinsichtlich der **basophilen Granula** *) haben wir oben unterschieden: erstens ein großes, nur in der Einzahl in den roten Blutkörperchen auftretendes Korn, zweitens feine, staubförmige, über die ganze Blutscheibe zerstreute Granula.

Das erstere stimmt morphologisch völlig mit dem von P. SCHMIDT bei ebenfalls mit Phenylhydrazin vergifteten Kaninchen beobachteten Korn überein. SCHMAUCH beschrieb derartige Gebilde zuerst im normalen Blute der Katze, P. SCHMIDT dann auch in dem von neugeborenen Ratten und ausgewachsenen Mäusen. Diese von SCHMAUCH „endoglobuläre Körperchen", von P. SCHMIDT „Kernkugeln" benannten Gebilde sollen Überreste eines Normoblastenkernes sein, ja es sollen alle Übergänge von normalen Kernen zu diesen Körnchen gesehen worden sein. Eine Beobachtung in dem letzteren Sinne konnte bei meinen Blutuntersuchungen nicht gemacht werden. Für mich erhob sich vielmehr die Frage, die bereits oben einmal angedeutet wurde, ob dieses Korn im fixierten Präparat identisch ist mit den im frischen Präparat sich methylviolettfärbenden Körnchen. Für einen Teil derselben scheint mir eine solche Identifizierung berechtigt, für einen anderen Teil zweifelhaft.

Das Auftreten der feinen basophilen Granula verlegen die einen Beobachter in die Zeit der ersten Giftwirkung, wo noch keine sonstigen reparatorischen Vorgänge im Blute nachzuweisen sind, die anderen in eine spätere Zeit; ja es wird von einigen sogar angegeben, daß die basophilen Granula

*) Daß bei der Schwefelkohlenstoffvergiftung basophile Granulierung nicht auftritt, kann verschiedene Gründe haben. Jedenfalls aber sind gerade bei der subkutanen Einverleibung des Schwefelkohlenstoffs — diese erwies sich noch als am meisten zweckentsprechend — die Resorptionsverhältnisse des Giftes schlechter als beim Phenylhydrazin. Dieses Moment spielt auf alle Fälle eine Rolle.

bei länger fortgesetzten Vergiftungen wieder verschwinden. Bezüglich meiner Versuche habe ich schon oben darauf hingewiesen, daß die basophile Granulierung auftrat vor dem Erscheinen von Normoblasten. Und es kann hier hinzugefügt werden, daß sogar bei lang dauernden Vergiftungsversuchen ein Verschwinden derselben nicht konstatiert wurde, weiter, daß, und das scheint mir besonders wichtig zu sein, beim Aussetzen der Giftdosen die basophilen Granula allmählich verschwanden und erst nach erneuter Giftgabe ebenso allmählich wieder auftraten. Ich mußte so den Eindruck gewinnen, daß in den vorliegenden Versuchen das Auftreten der basophilen Granulierung als ein Ausdruck der Schädigung der roten Blutkörperchen durch das Gift aufgefaßt werden muß, daß es sich um Degenerationserscheinungen hier handelt.

Zum Schlusse spreche ich meinem hochverehrten Lehrer und Chef, Herrn Geheimrat ARNOLD, sowie Herrn Professor SCHWALBE für die Anregung zu den vorliegenden Untersuchungen und die mir dabei erteilten Ratschläge meinen verbindlichsten Dank aus.

Literaturübersicht.

Arneth, Die neutrophilen Leucocyten bei akuten Infektionskrankheiten. Jena 1904.

Aschheim, Zur Kenntnis der Erythrocytenbildung. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 60.

Askanazy, Ueber einen interessanten Blutbefund bei rapid letal verlaufener perniciöser Anämie. Zeitschr. f. klin. Med. XXIII.

—, Ueber Bothriocephalusanämie und die prognostische Bedeutung der Megaloblasten im anämischen Blut. Zeitschr. f. klin. Med. XVII.

Bibergeil, Beitrag zur Lehre von der ätiologischen und diagnostischen Bedeutung der „punktierten Erythrocyten" Ehrlichs. Inaug.-Diss. Kiel 1903.

Bizozzero, Ueber einen neuen Formbestandteil des Blutes. Virchows Arch. Band 90.

Bloch, E., Beiträge zur Hämatologie. Zeitschr. f. klin. Med. XLIII.

—, Ueber basophile Körnungen in den Erythrocyten, Berlin. klin. Wochenschrift 1900.

Boellke, Ueber die klinische Bedeutung der wichtigsten morphologischen Veränderungen an den roten Blutkörperchen. Virch. Arch. Bd. 176.

Breuer und von Seyler, Einfluß der Kastration auf den Blutbefund. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. L.

Bürker, Eine einfache Methode zur Gewinnung von Blutplättchen. Zentr. Bl. f. Physiol. XVIII.

—, Blutplättchen und Blutgerinnung. Pflügers Arch. CII.

—, Blutplättchen und Blutgerinnung. Münch. med. Wochenschr. 1904.

Büsing, Ergebnisse der Blutuntersuchungen bei Bleiarbeitern und ihre Verwertung für die Prophylaxe der chronischen Bleiintoxication. Inaug.-Diss. Rostock 1904.

Cadwalader, W. B., Studies on the basophilic granulations of the erythrocyte in lead poisoning and other conditions, with special reference to the relation which they bear to the nuclei of the red blood corpuscles. Americ. Journ. of the med. sc. Vol. 129.

Cohn, Einige Bemerkungen über die basophilen Körnchen in den roten Blutscheiben. Münch. med. Wochenschr. 1900.

Ehrlich, Farbenanalystische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. Berlin 1891.

—, Zur Physiologie und Pathologie der Blutscheiben. Charité-Anat. X, 1895.

Ehrlich und Lazarus, Die Anämie I: Normale und pathologische Histologie des Blutes, in Nothnagels Spez. Path. u. Ther. 1898.

Ehrlich, Krause, Mosse, Rosin, Weigert, Encyklopädie der mikro-

skopischen Technik mit besonderer Berücksichtigung der Färbelehre. Berlin-Wien 1903.

Van Emden und Kleerekoper, Over the beteetenis der basophil gekorrelde roode bloedlichcompries von der fruegtydige diagnose der lood-vergiftiging. Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde 1904. Ref. i. Folia haematol. II. 1905.

Engel, C. S., Ueber embryonale und pathologische rote Blutkörperchen. Deutsche Med. Wochenschr. 1899.

—, Die Blutkörperchen des Schweines von der ersten Hälfte des embryonalen Lebens. Arch. f. mikr. Anat. XLV. 1899.

Fleischmann, Ueber gewisse bei vitaler Färbung auftretende basophile Körnchen in den roten Blutkörperchen. Med. Klin. 1905.

Folia haematologica, Internationales Zentralorgan für Blut- und Serumforschung, herausgegeb. und redigiert von Artur Pappenheim. Berlin I u. II, 1904 und 1905.

Friedmannoff, Ueber die Körnung der roten Blutkörperchen. Inaug.-Diss. Berlin 1903.

Gabritschewski, Klinische hämatologische Notizen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 28.

Giemsa, Färbemethoden für Malariaparasiten. Zentr. Bl. f. Bakt. I. Abt. Orig. XXXI.

—, Eine Vereinfachung und Vervollkommnung meiner Methylenazur-Methylenblau-Eosinfärbemethode zur Erzielung der Romanowsky-Nocht'schen Chromatinfärbung. Zentr. Bl. f. Bakt. I. Abteilung. Orig. XXXVII.

Giglio-Tos, Sui granuli dei corpuscoli rossi. Anat. Anzeiger. XVII.

Grawitz, E., Ueber körnige Degeneration der roten Blutkörperchen. Deutsch. med. Wochenschr. 1899.

—, Die klinische Bedeutung und experimentelle Erzeugung körniger Degeneration in den roten Blutkörperchen. Berlin. klin. Wochenschrift 1900.

—, Klinische Pathologie des Blutes. 2. A. Berlin 1902.

Hamel, Ueber die Beziehungen der körnigen Degenerationen der roten Blutkörperchen zu den sonstigen Veränderungen des Blutes mit besonderer Berücksichtigung der Bleiintoxication. Deutsch. Arch. f. klin. Med. LXVII.

—, Ueber einen bemerkenswerten Fall von perniciöser Anämie. Deutsch. med. Wochenschr. 1902.

Haupt, Beitrag zur Kenntnis der Schwefelkohlenstoffvergiftung. Inaug.-Diss. Rostock 1902.

Heinz, Ueber Blutdegeneration und -regeneration: Zieglers Beiträge z. path. Anat. Bd. 29.

—, Handbuch der experimentellen Pathologie und Pharmakologie. Bd. I, 1. Jena 1904.

Helber, Ueber die Zählung der Blutplättchen im Blute des Menschen und ihr Verhalten bei pathologischen Zuständen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 81.

—, Ueber die Entstehung der Blutplättchen und ihre Beziehungen zu den Spindelzellen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 82.

Hirschfeld, Beitrag zur vergleichenden Morphologie des Leukozyten. Virch. Arch. Bd. 149.

—, Ueber die Abstammung der Blutplättchen. Virch. Arch. Bd. 178.

Hoppe-Seyler, Gg., Ueber Wirkung des Phenylhydrazins auf den Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1885.

Horsley, Methylenblaufärbung der Blutkörperchen. Vortr. i. d. biol. Abt. d. ärztl. Ver. Hamburg. 4. V. 97. Münch. med. Wochenschr. 1897.

Jawein, Zur Frage über den Ursprung und die Bedeutung der basophilen Körnchen und der polychromatophilen Degeneration in den roten Blutkörperchen. Berl. klin. Wochenschr. 1901.

Israel und Pappenheim, Ueber die Entkernung der Säugetiererythroblasten. Virch. Arch. Bd. 143.

Kaminer und Rohnstein, Ueber Phenylhydrazinanämie. Berl. klin. Wochenschr. 1900.

Köster, Ezperimenteller und pathologisch-anatomischer Beitrag zur Lehre von der chronischen Schwefelkohlenstoffvergiftung. Neurol. Zentr. Bl. 1898.

Kromer, Ueber die Veränderung des Blutfarbstoffes durch Schwefelkohlenstoff. Virch. Arch. Bd. 145.

Lazarus, Vortrag i. d. Verein f. inn. Med. zu Berlin, Deutsch. med. Wochenschr. 1896, Vereinsbeilage No. 17.

Lewin, Ueber einige biologische Eigenschaften des Phenylhydrazins. Zeitschr. f. Biologie. Bd. 42.

Litten, Ueber basophile Körnelung in roten Blutkörperchen. Deutsche med. Wochenschr. 1899.

Loeb, Ueber eine Methode, Blutplättchen in großer Menge rein zu erhalten. Zentr. Bl. f. Physiol. XVII.

Loewenthal, Versuche über die körnige Degeneration der roten Blutkörperchen. Deutsch. med. Wochenschr. 1902.

Lubarsch, Die allgemeine Pathologie. I, 1. S. 153—162, Wiesbaden 1905.

Lutoslawski, Die basophilen Granula der Erythrocyten. Inaug.-Diss. Zürich 1904.

Maragliano und Castellino, Ueber die langsame Necrobiosis der roten Blutkörperchen in normalem wie auch in pathologischem Zustande und ihren semiologischen und klinischen Wert. Zeitschr. f. klin. Med. XXI.

May und Grünwald, Ueber Blutfärbungen. Zentr. Bl. f. inn. Med. 1902.

—, Beiträge zur Blutfärbung. Deutsch. Arch. f. klin. Med. LXXIX.

Marzocchi, Sugli eritrociti granulosi. La Rif. med. 1904. Ref. i. Fol. haem.

Maurer, Die Tüpfelung der Wirtszelle der Tertianaparasiten. Zentr. Bl. f. Bakt. I. Abt. Orig. XXVIII.

Moritz, Zur Kenntnis der basophilen Granulationen der roten Blutkörperchen. Deutsch. med. Wochenschr. 1901.

Naegeli, Ueber die Entstehung der basophilen roten Blutkörperchen. Münch. med. Wochenschr. 1904.

Oorthuys, Onderzoekingen over basophiele Granula in roode Bloedlichampjes. Leiden 1904.

Pappenheim, Die Bildung der roten Blutscheiben. Inaug.-Diss. Berlin 1895.

—, Ueber Entwicklung und Ausbildung der Erythroblasten. Virch. Arch. 145.

—, Abstammung und Entstehung der roten Blutzelle. Virch. Arch. Bd. 151.

—, Vergleichende Untersuchung über die elementare Zusammensetzung des roten Knochenmarks einiger Säugetiere. Virch. Arch. Bd. 157.

—, Fußnoten und Bemerkungen des Herausgebers, i. Fol. haematologic.

—, Demonstration von Blutpräparaten i. d. biol. Abt. d. ärztl. Ver. Hamburg. 26. III. 1901. Münch. med. Wochenschr. 1901.

Plehn, Ueber Tropenanämie und ihre Beziehungen zur latenten und manifesten Malariainfektion. Deutsch. med. Wochenschr. 1899.

—, Weiteres über Malaria, Immunität und Latenzperiode. Jena 1901.

Poggi, Di una nuova specie di corpuscolo rosso nel sangue delle anemie gravi. Il Policlinico. 1898.

—, Sul corpuscolo bleu e sul significato della sua ricorrente presenza nel saugue degli anemici. Riv. crit. di clinic. med. I. 1900.

Preisich und Heim, Durch Färbung lebhaft differenzierte Blutplättchen (vorl. Mitt.), Deutsch. med. Wochenschr. 1903.

—, Ueber den Ursprung der Blutplättchen. Vortr. i. d. physiol. Sekt. d. kgl. ung. naturw. Vereins. Ref. i. Fol. haemat. I. 1904.

—, Ueber die Abstammung der Blutplättchen. Virch. Arch. Bd. 178.

Rosin und Bibergeil, Ueber vitale Blutfärbung und deren Ergebnisse bei Erythrocyten und Blutplättchen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 54.

Ruge, Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. XXXIII.

Sabrazès et Bourret et Léger. Les hématies à granulations basophiles dans le saturnisme expérimental et clinique. Vortrag a. d. 13. internat. med. Congress in Paris 1900. Ref. i. Berlin. klin. Wochenschr. 1900.

Sacerdotti, Sugli eritrociti dei mammiferi colorabili a fresco con l'azzuro di metilene. Arch. p. l. science med. 1903. Ref. i. Fol. haemat. I.

Schaumann, Zur Kenntnis der sogen. Bothriocephalusanämie. 1894.

Schmauch, Ueber endoglobuläre Körperchen in den Erythrocyten der Katze. Virch. Arch. Bd. 156.

Schmidt, P., Experimentelle Beiträge zur Pathologie des Blutes. Jena 1902.

Schmidt, Ein Beitrag zur Frage der Blutregeneration. Münch. med. Wochenschrift 1903.

Schneider, P., Beitrag zur Frage der Blutplättchengenese. Virch. Arch. Bd. 174.

Schüffner, Beitrag zur Kenntnis der Malaria. Deutsch. Arch. f. klin. Med. LXIV.

Schwalbe, C., Die experimentelle Melanämie und Melanose durch Schwefelkohlenstoff und Kohlenoxysulfit. Virch. Arch. Bd. 105.

Schwalbe, E., Die Blutplättchen, insbesondere ihr Bau und ihre Genese. Sammelreferat (Literatur!) in Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse der allgem. Pathologie etc. VIII (1902). 1904.

—, Neue Versuche zur Blutplättchenbildung. Verhandl. d. deutsch. path. Ges., VI. Tag. 1903.

Schwalbe, E. und Solley, Die morphologischen Veränderungen der Blutkörperchen, speziell der Erythrocyten, bei der Toluylendiaminvergiftung. Virch. Arch. Bd. 168.

Secchi und Serra, klinische, bakteriologische, hämatologische und histologische Beobachtungen über den chronischen Pemphigus. La Rif. med. XIX. Ref. i. Fol. haematol. I, 1904.

Silberstein, Die basophilen Körnungen im Blute Malariakranker und ihre Bedeutung. Zentr. Bl. f. Bakt. I. Abt. Orig. XXXV.

Stengel, White and Pepper, Further studies of the granular degeneration of the erythrocyte. Americ. Journ. of the med. scienc., New Series 123.

Takasu, Ueber das Blut der Beri-Beri (Kakke)-Kranken. Ghu-Gai Jji-Schimpe 1903. Ref. i. Fol. haemat. I, 1904.

—, Weiteres über die Ursache des Auftretens der gekörnten roten Blutzellen im Blut der Beri-Beri (Kakke)-Kranken. Ghu-Gai Jji-Schimpe. 1903. Ref. i. Fol. haemat. I, 1904.

—, Ueber das Blut der an Beri-Beri (Kakke) leidenden Säuglinge. Mitt. d. med. Gesellsch. z. Tokio. XVII. Ref. i. Fol. haemat. I, 1904.

Tallquist, Ueber experimentelle Blutgiftanämien. Berlin 1900.

Tamasia, Del intoxicazione acutissima per sulfuro dicarbonico 1881.

v. Torday, Die basophilen Körnchen der roten Blutkörperchen. Pester med. chir. Presse. Jg. 41, 1905.

Türk, W., Vorlesungen über klinische Hämatologie I. Wien-Leipzig 1904.

Vaughan, On the appearence and significance of certain granules in the Erythrocytes of Man. Journ. of med. reseach. Boston 1903. Ref. i. Fol. haemat. I.

Walker, A compary study on the so-called polychromatophilous degeneration of red blood corpuscles. The journal of the Boston Society. 1899.

Weidenreich, Die roten Blutkörperchen. Merkel-Bonnet, Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch., Wiesbaden 1904.

Westberg, Beitrag zur Kenntnis der Schwefelkohlenstoffvergiftung. Dorpat 1891.

Lebenslauf.

Der Verfasser der vorliegenden Arbeit, Rudolf Adolf Wilhelm Pol, wurde am 28. Februar 1879 zu Heidelberg geboren als Sohn des Ingenieurs Rudolf Pol († 1895) und dessen Ehefrau Sabina geb. Baur. Von Ostern 1885 bis Juli 1888 besuchte er die Privatschulen von Krönlein und Erhardt. Dann besuchte er neun Jahre das großherzogl. Gymnasium Heidelberg. W. S. 1897/98 bis W. S. 1901 widmete er sich dem Studium der Medizin auf der Heidelberger Universität und machte im Sommer 1902 das medizinische Staatsexamen. Nach einjähriger Betätigung in der allgemeinen Praxis, wandte er sich den experimentellen Untersuchungen im pathologischen Institut in Heidelberg zu. Seit 1. April 1904 ist er Volontär-Assistent an diesem Institut.